

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Institut za laboratorijsku medicinu¹
Institut za neurologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.831-005.4-02:612.115.1
DOI: 10.2298/MPNS0806247V

UTICAJ SMANJENJA FIBRINOLIZNOG POTENCIJALA NA NASTANAK ISHEMIJSKOG CEREBROVASKULARNOG INSULTA

INFLUENCE OF FIBRINOLITIC POTENTIAL REDUCTION IN ISCHEMIC BRAIN DISEASE DEVELOPMENT

Biljana VUČKOVIĆ¹, Mirjana ĐERIĆ¹ i Marija ŽARKOV²

Sažetak - Vaskularne bolesti mozga su među vodećim uzrocima obolevanja i smrtnosti danas. Od njih, oko 80% čine ishemijski cerebrovaskularni insulti uzrokovani uglavnom aterosklerozom moždanih arterija. Među faktorima rizika za razvoj moždane ateroskleroze u poslednje vreme se sve više ističe značaj poremećaja hemostaznog sistema i to prevashodno fibrinoliznog potencijala. Osnovna uloga fibrinoliznog sistema je da obezbedi prolaznost krvnih sudova sprečavanjem formiranja ili uklanjanjem već stvorenog tromba. Brojni aktivatori i inhibitori fibrinolize omogućavaju ovu ulogu održavanjem konstantne dinamičke ravnoteže. Kod bolesnika sa aterosklerozom postoji insuficijencija fibrinolize pretežno indukovana povećanom aktivnošću inhibitora. Tako je uočeno da je kod bolesnika sa ishemijskim cerebrovaskularnim insultom snižen fibrinolizni kapacitet zbog povišene aktivnosti inhibitora aktivatora plazminogena 1 a ustanovljen je i povišen rizik od ishemijskog cerebrovaskularnog insulta kod 4G/4G genotipa inhibitor aktivatora plazminogena 2. I povišen nivo antigena tkivnog aktivatora plazminogena takođe može da indukuje redukciju endogene fibrinolize. U zaključku treba istaći da je mogući patofiziološki značaj elemenata fibrinoliznog sistema pretpostavljen u visokom procentu obolelih od cerebrovaskularnog insulta, te su neophodna dalja istraživanja u pravcu rasvetljavanja tačne uloge fibrinoliznog mehanizma u nastanku ovog oboljenja.

Ključne reči: Cerebrovaskularne bolesti; Ishemija mozga; Arterioskleroza mozga; Fibrinoliza; Inhibitor aktivatora plazminogena 1; Inhibitor aktivatora plazminogena 2

Uvod

Vaskularne bolesti mozga se u većini zemalja danas nalaze na trećem mestu među vodećim uzrocima morbiditeta i mortaliteta. Od njih, više od 80% čine ishemijski cerebrovaskularni insulti uzrokovani uglavnom trombotičkim ili embolusnim okluzijama glavnih cerebralnih arterija [1]. Osnovni uzrok tromboze i primarna bolest kod većine bolesnika sa ishemijskom bolesti mozga je ateroskleroza magistralnih moždanih arterija [2]. Među nešto ređe uzroke nastanka ishemijskog cerebrovaskularnog insulta ubrajaju se lakunarni infarkti kao posledica arterijske hipertenzije i posledične fibrinoidne degeneracije moždanih arterija [3].

Danas je poznat veliki broj faktora rizika odgovornih za nastanak aterosklerotske bolesti. Kada je reč o moždanoj aterosklerozi, na prvom mestu ističe se značaj arterijske hipertenzije, a samo korak iza nalaze se različiti poremećaji metabolizma lipida i ugljenih hidrata, odnosno dislipoproteinemije i šećerna bolest [4,5]. U poslednje vreme zapaža se da sve značajnije mesto među ovim faktorima rizika zauzimaju i poremećaji hemostaznog sistema koji se prevashodno odnose na promene fibrinoliznog potencijala. Treba pomenuti i pušenje cigareta koje

ipak po nekim autorima predstavlja značajan faktor rizika za ishemijsku bolest srca dok je za moždanu aterosklerozu njegov značaj marginalan [6].

Navedene faktore rizika ne treba posmatrati izolovano, upravo zbog toga što se njihovi međusobni uticaji prepliću, kao i zbog toga što je za razvoj aterosklerotske bolesti gotovo po pravilu potrebno dejstvo više od jednog od ovih faktora. Jedan od najboljih i najinteresantnijih primera međusobne povezanosti različitih faktora rizika jeste izrazita strukturna sličnost apoproteina (a) (apo(a)) kao sastavnog dela lipoproteina(a) (Lp(a)) i molekula plazminogena iz koje upravo i proističe mogući uticaj ove lipoproteinske čestice na fibrinolizni potencijal.

Fiziološke osnove procesa fibrinolize

Fibrinolizni sistem, kao deo kompleksnog hemostaznog sistema, za svoju osnovnu ulogu ima, kao što mu i samo ime kaže, razgradnju fibrina, kako intravaskularno, tako i van krvnog suda, u tkivima u kojima se on istaloži. Svrha ovog procesa je da se obezbedi prolaznost krvnih sudova sprečavanjem formiranja ili uklanjanjem već stvorenog tromba [7].

Skraćenice

- apo(a) - apoprotein (a)
 Lp(a) - lipoprotein (a)
 t-PA - tkivni aktivator plazminogena
 u-PA - mokraćni aktivator plazminogena
 PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena 1
 PAI-2 - inhibitor aktivatora plazminogena 2
 TAFI - trombinom aktivirani fibrinolitički inhibitor
 LDL - lipoproteini niske gustine
 m-RNA - mitohondrijalna ribonukleinska kiselina

Glavnu kariku u proteoliznom mehanizmu čini proteolizni enzim plazmin koji se u plazmi nalazi u formi svog neaktivnog proenzima plazminogena, koji je član familije β -globulina.

Za aktivaciju plazminogena i nastanak plazmina odgovorni su aktivatori plazminogena (kinaze). Do njihovog oslobađanja dolazi pri povredi krvnog suda, iz njegovih endotelnih ćelija. Pored povrede, u oslobađanju aktivatora plazminogena iz endotela krvnih sudova ulogu imaju i vazoaktivni amini, hipertermija i fizički rad [7,8]. Osnovni aktivatori plazminogena su tkivni aktivator plazminogena (t-PA) i mokraćni aktivator plazminogena (u-PA).

Osim njih, plazminogen aktivator i XII^f činilac koagulacije, trombin, kao i enzimi nekih bakterija [9]. Kako bi bili zadovoljeni uslovi homeostaze u organizmu čoveka, u dinamičkoj ravnoteži sa aktivatorima plazminogena nalaze se brojni inhibitori fibrinoliznog sistema koji imaju inhibitorni efekat i na plazminogen i na njegove aktivatore. Među njima, najznačajniji su α 2-antiplazmin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i inhibitor aktivatora plazminogena 2 (PAI-2) [10,11].

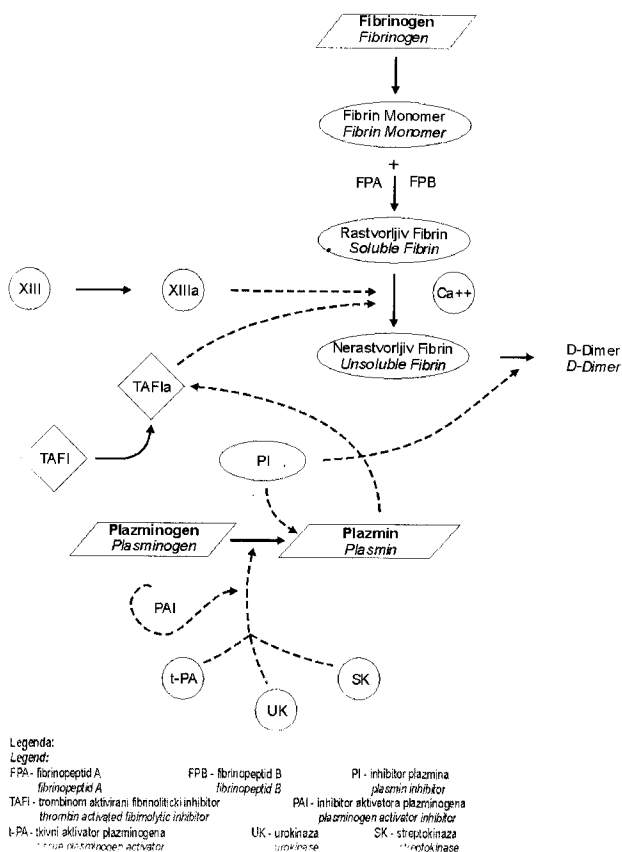
Glavni inhibitor plazmina u krvi je α 2-antiplazmin, dok su u trombu to PAI-1 i trombinom aktivirani fibrinolitički inhibitor (TAFI). TAFI predstavlja karboksipeptidazu koja otkida C-terminalne delove fibrina, čime se smanjuje broj mesta za vezivanje i aktivaciju plazminogena i t-PA [12]. Ne treba zaboraviti ni trombospondin koji je specifičan regulator fibrinoliznog procesa. U prisustvu fibrina on usporava aktivaciju plazminogena, a ukoliko fibrina nema, trombospondin višestruko ubrzava aktivaciju plazminogena od t-PA [13].

Svi navedeni činioci nalaze se u konstantnoj dinamičkoj ravnoteži koja se remeti u uslovima povrede krvnog suda ili nastanka tromba. U tim slučajevima plazminogen sa fibrinom prodire u tromb koji opet izaziva lučenje aktivatora plazminogena iz endotelnih ćelija krvnog suda. U samom trombu dolazi do pretvaranja plazminogena u plazmin pod dejstvom aktivatora, a potom plazmin vrši lizu fibrina. Ukoliko eventualno dođe do prelaska određene količine fibrina u krv ona biva brzo neutralisana dejstvom antiplazmina [14].

Na ovaj način i uz pomoć ovih činilaca odvija se fiziološki proces fibrinolize (Slika 1). Poznato je da je smanjena fibrinolizna aktivnost činilac koji može da dovede do tromboze. S obzirom da je upravo tromboza, kao što je već rečeno, glavni uzrok nastanka ishemijske bolesti mozga detaljnijim razmatranjem smanjenja fibrinoliznog potencijala kod obolelih od ishemijskog cerebrovaskularnog insulta učinjeno je mnogo na rasvetljavanju etiologije ovog oboljenja.

Fibrinoliza i tromboza

Poznato je da kod bolesnika sa aterosklerozom postoji izrazita insuficijencija fibrinolize i da je ona pretežno indukovana povećanom aktivnošću inhibitora fibrinolize. Tako se velika količina PAI-1 oslobađa iz oštećenih endotelnih ćelija i trombocita, kao i iz ekstracelularnog matriksa, dok je istovremeno povećana i produkcija vitronektina, glikoproteina koji olakšava i stabilizuje aktivaciju PAI-1 [15]. *In vitro* studije su pokazale da nivo vezanog PAI-1 za fibrin direktno utiče na rezistenciju tromba na fibrinolizu, dok rezultati nekih *in vivo* studija, izvedenih na životinjama, ukazuju na to da su genetski izmenjene životinje bez PAI-1 gena znatno osetljivije na fibrinolizu veštački izazvane arterijske tromboze u odnosu na životinje koje imaju normalnu ekspresiju gena za PAI-1 [16,17].



Slika 1. Fibrinolizni mehanizam
 Fig. 1. Fibrinolytic mechanism

Osim pomenutog PAI-1 i trombinom aktivirani fibrinolitički inhibitor (TAFI) je značajan inhibitor plazmina u trombu. Kompleks trombina i trombo-modulina vrši aktivaciju TAFI na površini ćelija, a nesumnjiv značaj udela ovog faktora u fibrinoliznom procesu proističe iz činjenice da upravo od koncentracije TAFI najviše i zavisi brzina liziranja tromba u *in vitro* uslovima [18].

Fosfolipidne membrane aktiviranih trombocita, monocita i endotela predstavljaju idealnu podlogu za aktivaciju koagulacionih faktora a među njima i faktora XIII koji u odvijanju fibrinoliznog procesa ima poseban značaj [19,20]. Stvarajući unakrsne veze između fibrina i PAI-1, PAI-2, α 2-antiplazmina, TAFI i apoproteina(a) aktivirani faktor XIII znatno utiče na strukturu i stabilnost tromba u smislu jačanja njegove strukture i inhibiranja fibrinolize tromba [20].

Još jedan od mogućih faktora rezistencije tromba na fibrinolizu je i Lp(a). Ovaj lipoprotein predstavlja česticu u kojoj je ostvaren interesantan spoj čestice lipoproteina niske gustine (LDL) i apo(a), preko disulfidne veze između apoB-100 i apo(a). Apoprotein(a) jedinstveno je prisutan u ovom lipoproteinu i upravo od njega i potiče uticaj Lp(a) na fibrinolizu [21]. Usled velike strukturne sličnosti apo(a) sa molekulom plazminogena, lipoprotein Lp(a) putem kompetitivnog konkurisanja plazminogenu u odnosu na mesta vezivanja i njegove tkivne aktivatore dovodi od sniženja plazminske koncentracije na endotelskoj površini i u koagulumu što može da ima veliku ulogu u rezistenciji tromba na fibrinolizu, te posledičnog nastanka akutnih ishemijskih zadesa [22].

Fibrinoliza u ishemijskom cerebrovaskularnom insultu

Kao što je već istaknuto, visoki nivoi PAI-1 mogu da ugroze normalne mehanizme degradacije fibrina i tako dovedu do nagomilavanja fibrina i sledstvenih trombotičkih događaja [23]. U literaturi je zabeleženo da je snižen fibrinolizni kapacitet zbog povišene plazmatske aktivnosti PAI-1 u vezi sa koronarnom arterijskom bolešću, ali i da je zabeležen i kod zdravih rođaka pacijenata koji su preboleli ishemijski cerebrovaskularni insult [24,25]. Osim toga, povišena ekspresija PAI-1 mRNA je nađena u aterosklerotičnim arterijama čoveka [26]. U novije vreme, beleže se dokazi da postoji značajna korelacija između 4G/4G genotipa PAI-1 i aterosklerotičkog insulata, pri čemu homozigoti za 4G alel imaju više PAI-1 koncentracije u plazmi u odnosu na druge genotipove. Dakle, može se predpostaviti da je povišen rizik od ishemijskog cerebrovaskularnog insulata kod homozigota za 4G alel uzrokovan pogoršanjem fibrinolize zavisnim od PAI-1 [27]. Takođe, treba istaći i da su abnormalnosti u fibrinolizi udružene sa proširenošću asimptomatske karotidne ateroskleroze [28]. Stoga

činjenica da je povišena sinteza PAI-1 detektovana u aterosklerotičnim arterijama [26] ukazuje na to da PAI-1 osim svoje direktne trombogene uloge vaskularnim ishemijskim procesima može da doprinese i putem podsticanja razvoja aterosklerotske bolesti.

Kada se govori o eventualnom uticaju PAI-1 na nastanak cerebralne ishemije treba svakako uzeti u obzir i navode iz literature koji beleže značajan porast PAI-1 u toku efekta akutne faze, te je praktično još uvek otvoreno pitanje da li je poremećaj fibrinoliznih parametara uzrok ili posledica cerebrovaskularnih zadesa [29].

Značajno je istaći i uticaj tkivnog aktivatora plazminogena na fibrinolizne procese. U tom svetlu važno je ukazati na prospektivnu studiju Ridkera i saradnika [30] u kojoj je kao jedan od faktora rizika za ishemijski insult zabeležen i povišen nivo t-PA antigena koji može da indukuje redukciju endogene fibrinolize. Takođe, visoki nivoi t-PA antigena i slobodnog t-PA zabeleženi su i u fazi oporavka nakon cerebralne infarkcije [31,32]. Smatra se da je endogena fibrinoliza smanjena ne samo u aterosklerotskoj bolesti, već i u hipertenziji za koju se odavno zna da doprinosi povišenom riziku za aterosklerotičku bolest, i insult [33]. Iz toga proističe da kod osoba koje boluju od hipertenzije, abnormalnosti endogene fibrinolize sa povišenim PAI-1 ili sniženom t-PA aktivnošću mogu biti u vezi sa samim krvnim pritiskom [34]. Suprotno tome, postoje i izveštaji da hipertenzija ne rezultuje direktno smanjenom fibrinolitičkom funkcijom [27,35]. Dakle, do danas nije u potpunosti razjašnjeno da li su abnormalni genetski parametri endogenog fibrinolitičkog sistema u aterosklerotičkom insultu u vezi sa samom aterosklerozom ili hipertenzijom.

Zaključak

Činjenica da ishemijski cerebrovaskularni insult ima veoma visoku incidenciju, kao i to da ova bolest sve češće pogađa mlađu populaciju, uslovljava visok procenat invalidnosti, zahteva česte lekarske kontrole i angažovanje multidisciplinarnog tima stručnjaka, ističe potrebu zauzimanja aktivnog stava u ranom pronalaženju laboratorijskih znakova za procenu faktora rizika odgovornih za njen nastanak.

Mogućí patofiziološki značaj elemenata fibrinoliznog sistema pretpostavljen je u visokom procentu obolelih od cerebrovaskularnog insulata, te nas ovo svakako obavezuje na dalja istraživanja usmerena u pravcu rasvetljavanja tačne uloge fibrinoliznog mehanizma u nastanku ovog oboljenja.

S obzirom da još uvek nije definitivno razjašnjeno da li je poremećaj fibrinoliznih parametara uzrok ili posledica cerebralne ishemije, neophodno je dodatno rasvetljavanje faktora rizika i patofizioloških mehanizama nastajanja ishemijskog cerebrovaskularnog insulata, koji bi svakako bili od neprocenjivog značaja i u prevenciji ovog oboljenja.

Literatura

1. Scatton B. Excitatory aminoacid receptor antagonists: a novel treatment for ischaemic cerebrovascular diseases. *Life Sci* 1994;55(25/26):2115-24.
2. Jovičić A, Veljančić D, Đorđević D, Maličević Ž. Uloga poremećaja lipida u ishemijskoj bolesti mozga. U: Lepšanović L, ur. *Metabolizam lipoproteina i njegovi poremećaji*/2. Novi Sad: SLD-DLV; 1997.
3. Hashinski V. Classification of stroke for clinical trials. *Stroke* 1990;21(Suppl 9):27-9.
4. Reed DM, Resch JA, Hayashi T, Mac Lean C, Yano K. A prospective study of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1988;19:820-5.
5. Yatsu FM, Fisher M. Atherosclerosis: current concepts an pathogenesis and international therapies. *Ann Neurol* 1989;26:3-12.
6. Mc Gill HC. Cerebral artery atherosclerosis and diet. *Stroke* 1988;19:801.
7. Lučić A. Mehanizam fibrinoliznog procesa u gojaznih osoba (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1976.
8. Stefanović S, ur. *Specijalna klinička fiziologija*. 2. izd. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1985.
9. Stefanović S, Baklaja R. Hemostaza i njeni poremećaji. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1981.
10. Holmes WE, Nelles L, Lijnen HR, Collen D. Primary structure of human alpha2-antiplasmin, a serine protease inhibitor (serpin). *J Biol Chem* 1987;262:1659-64.
11. Robbie LA, Dummer S, Booth NA, Adey GD, Bennett B. Plasminogen activator inhibitor 2 and urokinase-type plasminogen activator in plasma and leukocytes in patients with severe sepsis. *Br J Haematol* 2000;109:342-8.
12. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Neshein ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273:27126-81.
13. Berghaus GM. Hemostasis: regulation and dysregulation. Proceedings of the ESTM residential course. Frankfurt, Germany: European School of Hematology; 1997:1-40.
14. Bouma BN, Meijers JCM. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis-a role the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1998;80(1):24-7.
15. Naski MC, Lawrence DA, Mosher DF, Podor TJ, Ginsburg D. Kinetics of inactivation of alpha-thrombin by plasminogen activator inhibitor-I: comparasion of the effects of native and urea-treated forms of vitronectin. *J Biol Chem* 1993;268:12367-72.
16. Stringer HA, Pannekoek H. The significance of fibrin binding by plasminogen inhibitor-I for the mechanism of tissue-type plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *J Biol Chem* 1995;270:11205-8.
17. Yanhong Z, Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-I is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation* 1999;99:3050-5.
18. Ostermann H, Schmitz-Heubner U, Windeler J, Bar F, Meyer J, Van de Loo J. Rate of fibrinogen breakdown related to coronary patency and bleeding complications in patients with thrombolysis in acute myocardial infarction results from the PRIMI trial. *Eur Heart J* 1992;13:1225-32.
19. Francis CW, Marder VJ. Rapid formation of large molecular weight alpha-polymers in cross-linked fibrin induced by high factor XIII concentrations: role of platelet factor XIII. *J Clin Invest* 1987;80:1459-65.
20. Mubzbek L, Adany R, Szegeedi G, Polgar J, Kawai M. Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res* 1985;37:401-10.
21. Scanu AM. Lipoprotein(a). In: Betteridge DJ, ed. *Lipid and lipoprotein disorders*. Baillieres clinical endocrinology and metabolism. London-Toronto: Bailliere Tindall; 1990:939-47.
22. De la Peña-Diaz A, Izaguirre-Avila R, Angles-Cano E. Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res* 2000;32:353-9.
23. Van Meijer M, Pannekoek H. Structure of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis. *Fibrinolysis* 1995;9:263-76.
24. Rocha E, Paramo JA. The relationship between impaired fibrinolysis and coronary heart disease: a role for PAI-1. *Fibrinolysis* 1994;8:294-303.
25. Glueck CJ, Rovick MH, Schmerler M, Anthony J, Feibel J, Bashir M, et al. Hypofibrinolytic and atherogenic risk factors for stroke. *J Lab Clin Med* 1995;125:319-25.
26. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, Cousin E, Genton CY, Baehmann F, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1090-100.
27. Bang C, Park H, Ahn M, Shin H, Hwang K, Hong S. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:294-9.
28. Salomaa VV, Wu KK, Stinson VI, Kark JD, Folsom AR, Liao D, et al. The association of fibrinolytic activity with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study (abstract). *Circulation* 1993;87:699.
29. Oláh L, Mész M, Kappelmayer J, Ajzner E, Csépany T, Fekete I, et al. Natural coagulation inhibitor proteins in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:291-7.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JA, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994;343:940-3.
31. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson B. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996;27:1066-71.
32. Pizzo SV, Petruska DB, Doman KA, Soong SJ, Fuchs HE. Releasable vascular plasminogen activator and thrombotic strokes. *Am J Med* 1985;79:407-11.
33. Lemne C, deFaire U. Elevation of plasminogen activator inhibitor 1 in borderline hypertension is linked to concomitant disturbances. *Eur J Clin Invest* 1996;26:692-7.
34. Jeng JR, Sheu WHH, Jeng CY, Huang SH, Sheih SM. Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:484-90.
35. De Souza CA, Dengel DR, Rogers MA, Cox K, Macko RF. The fibrinolytic system is not impaired in older men with hypertension. *Hypertension* 1996;27:1053-8.

Summary

Introduction

Vascular brain diseases are the third leading cause of morbidity and mortality today. Among them ischemic brain disease caused mostly by cerebral atherosclerosis makes almost 80%. The main risk factors for this disease are arterial hypertension, dislipoproteinemia and diabetes but, recently hemostatic system disorders have also been underlined, especially fibrinolytic disorders.

Physiology of fibrinolysis

The primary role of fibrinolytic system is to make blood vessels passable by prevention of thromb forming or by removing the existing ones. This role is enabled by constant dynamic balance between activators and inhibitors of fibrinolysis. The leading activators are tissue plasminogen activator (t-PA) and urokinase plasminogen activator (u-PA) and the most important inhibitors are 2-antiplasmin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and thrombin activated fibrinolytic inhibitor (TAFI).

Fibrinolysis and thrombosis

In patients with atherosclerosis there is clear insufficiency of fibrinolysis caused mainly by the increased activity of

fibrinolytic inhibitors. There is evidence that the level of PAI-1 connected to fibrin directly affects thromb resistance to fibrinolysis and that velocity of thromb lysis in vitro predominantly depends on TAFI concentration. Factor XIII also has influence on thromb structure and stability and Lp(a) lipoprotein is one more factor that is responsible for resistency of thromb to fibrinolysis.

Fibrinolysis in ischemic brain disease

Reduced fibrinolytic capacity is noticed in patients with ischemic brain disease resulting from the increased PAI-1 activity. Higher risk for ischemic brain disease is verified among people with 4G/4G PAI-1 genotype. Raised level of t-PA antigen can also induce reduction of endogenous fibrinolysis.

Conclusion

In conclusion we want to underline that a possible pathophysiological significance of fibrinolytic system is assumed in a high percentage of patients with ischemic brain disease. Because of that we need further investigations to establish precise role of fibrinolytic mechanisms in genesis of this disease.

Key words: Cerebrovascular Disorders; Brain Ischemia; Intracranial Arteriosclerosis; Fibrinolysis; Plasminogen Activator Inhibitor 1; Plasminogen Activator Inhibitor 2

Rad je primljen 3. II 2006.

Prihvaćen za štampu 13. IV 2006.

BIBLID.0025-8105;(2008):LXI:5-6:247-251.